

# Médicaments utilisés durant la COVID-19

## Examen des données probantes récentes

T.S. Brandon Ng BHSc Kori Leblanc ACPR PharmD  
Darwin F. Yeung MD FRCPC Teresa S.M. Tsang MD FRCPC FACC FASE

### Résumé

**Objectif** En réponse à la pandémie actuelle de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), garder les médecins au fait des médicaments qui ont été proposés pour combattre la maladie, et des données probantes à l'appui de leur utilisation.

**Sources d'information** Une revue narrative des médicaments les plus fréquemment utilisés pour combattre la COVID-19 a été réalisée, afin de souligner les meilleures données probantes disponibles concernant chaque traitement pharmacologique jusqu'ici. Des recherches ont été effectuées sur PubMed, EMBASE et MEDLINE à l'aide des mots-clés anglais *COVID-19* et *treatment*, ainsi que d'autres mots-clés connexes. Ont été inclus les études pertinentes menées auprès de populations humaines et des cas de patients atteints de la COVID-19, ainsi que les articles et revues relevés à la main. Seuls les articles rédigés en anglais et en chinois ont été retenus.

**Message principal** Alors que la prise en charge actuelle des patients atteints de la COVID-19 consiste principalement en soins de soutien, sans accès aux vaccins, les praticiens se sont tournés vers des médicaments utilisés dans d'autres indications. Cela a causé une grande controverse, puisque des données cliniques limitées étayaient l'utilisation de beaucoup de ces traitements, et cela pouvait se répercuter sur la sécurité du patient, l'accès aux médicaments et la santé publique. Par exemple, les médicaments tels que l'hydroxychloroquine et la chloroquine, le lopinavir-ritonavir, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont capté l'attention des médias en raison de la médiatisation, de la mésinformation ou de la mauvaise interprétation des données de recherche.

**Conclusion** Vu la gravité de la pandémie et les vastes effets éventuels de l'adoption de traitements sûrs et efficaces, cet article se veut être une revue narrative des données probantes actuelles étayant les médicaments les plus utilisés pour le traitement de la COVID-19 afin de permettre aux professionnels de la santé de prendre des décisions éclairées en matière de soins pour les patients qui sont atteints de cette maladie potentiellement mortelle.

**D**écembre 2019 a marqué le début de la pandémie de maladie à nouveau coronavirus 2019 (COVID-19) qui depuis, s'est propagée partout au monde avec plus de 100 millions de cas confirmés et 2 millions de décès<sup>1</sup>. Le pathogène sous-jacent, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2), a depuis été identifié et appartient au gène Betacoronavirus, en compagnie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRMO-CoV)<sup>2</sup>. Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) à titre de co-récepteur d'entrée virale. Les symptômes les plus fréquents de la maladie sont la fièvre, la toux et la fatigue, en plus d'autres symptômes respiratoires et

### Points de repère du rédacteur

► En réponse à la pandémie actuelle de maladie à coronavirus 2019, un certain nombre de médicaments ont été proposés pour combattre le virus. Il importe que les fournisseurs de soins connaissent les données probantes à l'appui de leur utilisation.

► Les médicaments tels que l'hydroxychloroquine et la chloroquine, le lopinavir-ritonavir, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont capté l'attention des médias en raison de la médiatisation, de la mésinformation ou de la mauvaise interprétation des données de recherche.

► Les données actuelles appuient l'emploi sélectif du remdésivir et des corticostéroïdes dans les cas graves, alors que le rôle des autres médicaments n'est pas complètement élucidé, surtout dans les cas légers à modérés qui pourraient guérir sans intervention.

généraux possibles. Toutefois, les personnes atteintes de la COVID-19 peuvent également être asymptomatiques<sup>3,4</sup>.

Vu l'absence de traitement ciblant précisément la COVID-19, de nombreux efforts ont été déployés pour utiliser les médicaments actuels habituellement utilisés pour d'autres indications. L'application empirique de ces médicaments a donné lieu à un débat houleux sur la sécurité et l'efficacité du traitement de la COVID-19. De plus, la spéculation infondée sur la valeur de l'hydroxychloroquine et la chloroquine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs du système rénine-angiotensine découlant de la mésinformation et du battage médiatique, a donné lieu à l'emploi imprévisible et potentiellement dangereux de ces médicaments. Nous avons besoin de données probantes précises et à jour afin d'éclairer la pratique et la prise en charge de la COVID-19 à mesure que notre compréhension de la maladie s'approfondit.

Notre revue résume les données probantes actuelles sur les médicaments qui sont les plus prometteurs contre la COVID-19, ainsi que sur les autres médicaments utilisés de façon empirique durant la pandémie, en se concentrant sur les études ayant inclus des humains atteints de la maladie.

### Qualité des données

Nous avons effectué une revue narrative des médicaments les plus souvent utilisés pour le traitement de la COVID-19, en soulignant les meilleures données probantes pour chaque traitement pharmacologique jusqu'ici. Nous avons effectué une recherche sur PubMed, EMBASE et MEDLINE à l'aide des mots-clés anglais *COVID-19* et *treatment*, ainsi que d'autres mots-clés connexes. (La stratégie de recherche complète se trouve sur **CFPlus\***.) Ont été inclus les études pertinentes menées auprès de populations humaines et des cas de patients atteints de la COVID-19. Nous avons également cherché à la main les articles et revues pertinents afin d'identifier les articles de revue savante qui auraient pu être omis par notre stratégie de recherche. Seuls les articles rédigés en anglais et en chinois ont été retenus.

### Message principal

#### *Revue de médicaments et de groupes de médicaments précis*

**Remdésivir:** Le remdésivir est un nouveau promédicament nucléotidique analogue qui inhibe l'ARN polymérase ARN-dépendante virale ayant initialement été mis au point pour le traitement du virus Ebola, mais qui s'est également montré être actif contre les virus SRAS-CoV et SRMO-CoV<sup>5</sup>. Ce traitement antiviral expérimental a récemment montré avoir une activité *in vitro* contre le SRAS-CoV-2<sup>6</sup>.

L'emploi du remdésivir pour traiter la COVID-19 a d'abord été démontré dans le premier cas rapporté aux

États-Unis<sup>7</sup>. L'antiviral a été administré à des fins compassionnelles au jour 7 de l'hospitalisation, alors que l'état clinique du patient se détériorait sous les soins de soutien seulement. Le lendemain, le patient aurait manifesté un recul des symptômes, et une amélioration des résultats cliniques et de la saturation en oxygène. La charge virale des écouvillons oropharyngés s'est subéquemment abaissée et était éventuellement négative au jour 12 de l'hospitalisation. On n'a observé aucune manifestation indésirable liée à son emploi. Dans une série de cas subséquente de 12 patients, y compris le cas initial, tous les patients se sont rétablis de l'infection, y compris 3 patients qui avaient reçu et toléré le remdésivir<sup>8</sup>.

Les rapports de cas et études d'observation subséquents ont aussi rapporté l'emploi sécuritaire du remdésivir. Dans une série de cas de 12 patients atteints de la COVID-19 grave dans l'État de Washington, 7 ont reçu le remdésivir, quoique les résultats associés précisément à ces patients n'ont pas été rapportés dans cette cohorte de patients malades ayant démontré un taux de létalité de 50%<sup>9</sup>. Dans un autre rapport de cas d'un patient atteint de la COVID-19 grave qui nécessitait la ventilation mécanique malgré un traitement de 5 jours par l'hydroxychloroquine, le remdésivir a été instauré au jour 9 de l'hospitalisation et a eu un bon effet<sup>10</sup>. Le patient a été sevré de la ventilation mécanique en 60 heures, ce qui laisse croire à l'efficacité éventuelle du remdésivir même lorsqu'il est administré tard dans l'évolution de la maladie, au contraire des autres antiviraux comme l'oseltamivir ou l'acyclovir pour le traitement des virus influenza et herpès simplex. Similairement, dans une étude d'observation multicentrique menée aux États-Unis, en Europe, au Canada et au Japon auprès de 53 patients hospitalisés pour la COVID-19, qui nécessitaient une supplémentation en oxygène et avaient reçu le remdésivir par voie intraveineuse pendant 10 jours, 68% ont eu une amélioration clinique<sup>11</sup>.

Pour donner suite aux résultats encourageants des études d'observation, plusieurs études avec répartition aléatoire et contrôlées ont été réalisées afin d'examiner l'innocuité et l'efficacité du remdésivir pour le traitement de la COVID-19. L'étude de phase III SIMPLE a comparé le traitement de 5 jours au traitement de 10 jours par le remdésivir (200 mg au jour 1, suivis de 100 mg aux jours subséquents) auprès de 397 patients atteints de COVID-19 grave qui, à la répartition aléatoire, ne nécessitaient pas la ventilation mécanique<sup>12,13</sup>. Une efficacité comparable a été observée entre les traitements de 5 et de 10 jours par le remdésivir selon l'état clinique au jour 14, le délai avant l'amélioration clinique, le rétablissement et le décès. Toutefois, l'efficacité du remdésivir à titre de traitement de la COVID-19 est demeurée incertaine, puisque l'étude ne comportait pas un groupe témoin sous placebo aux fins de comparaison.

D'un autre côté, l'étude de phase III ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) a comparé un traitement

\*La stratégie de recherche complète est accessible en anglais à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca).  
Rendez-vous au texte intégral de l'article et cliquez sur l'onglet **CFPlus**.

de 10 jours par le remdésivir à un placebo auprès de 1063 patients hospitalisés pour la COVID-19<sup>14</sup>. Le délai médian avant le rétablissement (défini comme le congé de l'hôpital ou l'hospitalisation aux fins de contrôle de l'infection seulement) était plus court chez les patients répartis au remdésivir que chez les patients du groupe placebo (10 jours; IC à 95%: 9 à 11 jours; c. 15 jours; IC à 95%: 13 à 18 jours, respectivement). On a observé une tendance vers un taux inférieur de mortalité sous le remdésivir, qui n'a pas atteint la signification statistique (rapport de risque instantané [RRI] de décès: 0,73; IC à 95%: 0,52 à 1,03). Puisque la mortalité à 14 jours était toujours relativement élevée (6,7% dans le groupe remdésivir et 11,9% dans le groupe placebo), les auteurs ont proposé que le remdésivir seulement ne soit pas suffisant pour traiter efficacement la COVID-19.

Plus récemment, une autre étude de phase III a comparé un traitement de 5 ou 10 jours par le remdésivir aux soins standards (répartition aléatoire selon un rapport 1:1:1) auprès de 596 patients hospitalisés pour la COVID-19 modérée (définis comme la présence d'infiltrats pulmonaires avec saturation en oxygène à l'air ambiant >94%) dans 105 hôpitaux des États-Unis, d'Europe et d'Asie<sup>15</sup>. Les cotes d'une meilleure distribution de l'état clinique au jour 11 selon une échelle ordinaire à 7 points étaient significativement supérieures chez les patients sous le traitement de 5 jours par le remdésivir par rapport aux patients sous les soins standards (rapport de cotes: 1,65; IC à 95%: 1,09 à 2,48;  $p=0,02$ ). Toutefois, la signification clinique était incertaine pour ce qui est de l'ampleur de l'effet et puisqu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative de la distribution de l'état clinique au jour 11 entre le groupe sous remdésivir pendant 10 jours et le groupe témoin. Les auteurs ont avancé que les limites de l'étude, comme la méthodologie en mode ouvert et les différences des soins administrés aux patients et des pratiques relatives aux congés auraient pu contribuer à l'incertitude.

Bien que d'autres études soient nécessaires pour clarifier l'efficacité du remdésivir pour le traitement de la COVID-19, les observations préliminaires sont relativement favorables. Pour cette raison, le remdésivir a été le premier médicament à recevoir l'homologation de Santé Canada contre la COVID-19 grave (le 28 juillet 2020)<sup>16</sup>.

**Lopinavir-ritonavir:** Le lopinavir-ritonavir est une association de lopinavir, qui inhibe la protéase chymotrypsine 3 virale, et de ritonavir, qui inhibe l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, soit l'enzyme qui métabolise le lopinavir, ce qui en augmente la biodisponibilité. Cette association utilisée pour le traitement du VIH a montré être efficace pour le traitement des virus SRAS-CoV et SRMO-CoV<sup>17</sup>.

Divers rapports ont également revendiqué avoir démontré l'efficacité du lopinavir-ritonavir contre le virus SRAS-CoV-2. L'un d'eux présentait une série de cas de 10 patients atteints de la COVID-19 ayant été hospitalisés à Hangzhou, en Chine, et ayant reçu le

lopinavir<sup>18</sup>. La contribution du lopinavir au rétablissement de 7 des patients était toutefois incertaine, puisque les patients avaient reçu d'autres médicaments, dont des antibiotiques, l'interféron- $\alpha$ 2 b, l'immunoglobuline, la méthylprednisolone et le chlorhydrate d'arbidol en granules. Le rapport a particulièrement démontré le potentiel d'effets indésirables, y compris l'hypokaliémie et des effets indésirables gastro-intestinaux chez la plupart des patients, ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 3 d'entre eux. Dans une autre série de cas de 135 patients atteints de la COVID-19 à Chongqing, en Chine, où les auteurs de l'étude ont déclaré que le lopinavir-ritonavir avait eu un effet thérapeutique évident, à peine 41,5% des patients s'étaient rétablis, et le devenir des autres patients n'était pas décrit<sup>19</sup>.

Dans une autre étude menée auprès de 33 patients atteints de la COVID-19 ayant reçu le lopinavir-ritonavir seulement ou en association avec l'inhibiteur de fusion membranaire virale umifénovir, la charge virale à l'écouvillon rhinopharyngé était réduite et les observations radiographiques s'étaient améliorées de façon plus marquée chez les patients sous le traitement d'association que chez les patients sous le lopinavir-ritonavir seulement<sup>20</sup>. Plus récemment, une étude sans répartition aléatoire et contrôlée menée auprès de 47 patients atteints de la COVID-19 sous aérosol d'interféron par inhalation et umifénovir ont atteint la charge virale négative significativement ( $p=0,02$ ) plus rapidement chez les patients sous le lopinavir-ritonavir en plus du traitement décrit plus haut<sup>21</sup>.

D'autres rapports de cas et études d'observation ont également laissé croire à de meilleurs résultats cliniques sous le lopinavir-ritonavir chez les patients atteints de la COVID-19. Cependant, l'effet du lopinavir-ritonavir sur le rétablissement dans ces études n'est pas élucidé en raison de la petite taille des échantillons, de l'absence de groupes témoins adéquats et de l'emploi concomitant d'autres médicaments<sup>22-35</sup>.

Par ailleurs, d'autres études n'ont pas montré que le lopinavir-ritonavir aurait un effet positif sur les résultats cliniques chez les patients atteints de la COVID-19. Dans une étude avec répartition aléatoire et contrôlée menée auprès de 100 patients sous les soins standards et 99 patients sous le lopinavir-ritonavir à raison de 400-100 mg deux fois par jour pendant 14 jours en plus des soins standards, l'ajout de l'antiviral n'était pas associé à une différence significative de la charge virale<sup>36</sup>. Toutefois, la taille relativement petite de l'échantillon pour une étude sur un médicament, les différences des caractéristiques initiales entre les groupes et l'absence d'insu auraient pu influencer sur les résultats de l'étude<sup>37</sup>. Dans une série de cas de 18 patients hospitalisés pour la COVID-19 à Singapour, seuls 3 patients sur 5 sous le lopinavir-ritonavir ont montré une réduction des exigences en oxygène, alors que les 2 autres ont progressé à l'insuffisance respiratoire<sup>38</sup>. Les réactions indésirables, surtout

gastro-intestinales, étaient fréquentes, 1 seul patient a terminé le traitement de 14 jours.

Les études avec répartition aléatoire et contrôlées n'ont également pu montrer l'efficacité du lopinavir-ritonavir pour le traitement de la COVID-19. L'étude RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) menée au Royaume-Uni n'a fait ressortir aucune différence significative de la mortalité à 28 jours, du risque de progression à la ventilation mécanique, et de la durée de l'hospitalisation entre les patients répartis aléatoirement au lopinavir-ritonavir (n=1596) et les patients répartis aux soins hospitaliers habituels seulement (n=3376)<sup>39,40</sup>. Similairement, l'étude multinationale Solidarity dirigée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a mis fin à son groupe lopinavir-ritonavir, puisque les résultats intérimaires ne montraient aucune réduction de la mortalité sous le lopinavir-ritonavir comparativement aux soins standards chez les patients atteints de la COVID-19<sup>41</sup>. En outre, l'étude DisCoVeRy (Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults) a révélé une fréquence significativement supérieure d'effets indésirables graves liés à la fonction rénale chez les patients répartis aléatoirement au lopinavir-ritonavir<sup>42</sup>. Les données exhaustives des études susmentionnées n'avaient pas encore été publiées dans des revues savantes révisées par des pairs au moment de rédiger ces lignes.

Réunies, les données probantes actuelles n'étaient pas clairement le lopinavir-ritonavir pour le traitement de la COVID-19, et cette association n'est plus favorisée en raison de sa faible efficacité et du risque d'effets indésirables observés dans les récentes études avec répartition aléatoire et contrôlées.

**Corticostéroïdes:** La valeur des corticostéroïdes dans la prise en charge de la COVID-19 demeure controversée. Bien que la suppression de l'inflammation pulmonaire et du syndrome d'activation des macrophages serait bénéfique pour réduire l'atteinte pulmonaire aiguë à médiation immunitaire liée au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), l'inhibition de l'immunité de l'hôte pourrait retarder l'élimination du virus, et ainsi empêcher le rétablissement et augmenter la mortalité, comme on l'a vu durant les épidémies de SRAS-CoV et SRMO-CoV<sup>43</sup>.

Une étude prospective précoce menée auprès de 41 patients hospitalisés à Wuhan, en Chine, a été l'une des premières à décrire le recours à la méthylprednisolone dans le cadre d'un schéma thérapeutique d'association chez un sous-groupe de patients atteints de la COVID-19 ayant reçu un diagnostic de pneumonie extra-hospitalière grave<sup>44</sup>. L'étude n'était toutefois pas conçue précisément pour tester l'efficacité des corticostéroïdes contre la COVID-19 et n'a ainsi fait aucune comparaison statistique entre les patients sous corticostéroïdes et les autres patients. Une revue rétrospective subséquente de 137 patients hospitalisés pour la COVID-19

grave à Hubei, en Chine, a laissé croire que les corticostéroïdes ne semblaient pas raccourcir l'évolution de la maladie ni améliorer le pronostic général, quoique seuls 29% des patients aient reçu le traitement, et ce, sans protocole<sup>45</sup>. Une étude d'observation semblable menée auprès de patients hospitalisés pour la COVID-19 à Wuhu, en Chine, n'a relevé aucune différence dans l'élimination du virus ni dans la durée des symptômes entre les 11 patients sous le traitement et les 20 autres qui ne l'avaient pas reçu<sup>46</sup>.

Par ailleurs, une étude rétrospective menée auprès de 201 patients atteints de la COVID-19 à Wuhan, en Chine, a rapporté une réduction significative du risque de décès associée à la méthylprednisolone chez les 84 patients ayant développé un SDRA (RRI=0,38; IC à 95%:0,20 à 0,72)<sup>47</sup>. De plus, les rapports de cas ont laissé croire à une amélioration des constatations aux radiographies et à l'échocardiogramme après une corticothérapie chez les patients atteints de la COVID-19 ayant eu une atteinte cardiaque ou ayant subi une greffe d'organe, quoiqu'ils aient également reçu d'autres traitements<sup>34,35</sup>.

Plus récemment, des études avec répartition aléatoire et contrôlées ont tenté de déterminer l'effet de la corticothérapie sur les résultats cliniques chez les patients atteints de la COVID-19. Dans l'étude RECOVERY, le paramètre d'évaluation principal du décès à 28 jours est survenu chez 22,9% des 2104 patients hospitalisés pour la COVID-19 ayant reçu la dexaméthasone (6 mg par jour) comparativement à 25,7% des 4321 patients ayant reçu les soins habituels (ratio des taux rajusté selon l'âge:0,83; IC à 95%:0,75 à 0,93;  $p<0,001$ )<sup>48</sup>. Similairement, dans l'étude CoDEX (COVID-19 Dexamethasone) menée auprès de 299 patients atteints d'un SDRA modéré à grave en raison de la COVID-19 et admis aux soins intensifs, la dexaméthasone (20 mg i.v. une fois par jour pendant 5 jours, suivis de 10 mg i.v. par jour pendant 5 autres jours ou jusqu'au congé des soins intensifs) était associée à une hausse significative des jours sans ventilateur par rapport aux soins standards seulement (différence de 2,26; IC à 95%:0,2 à 4,38;  $p=0,04$ ), bien qu'il n'y ait eu aucune différence significative de la mortalité à 28 jours<sup>49</sup>. Les études REMAP-CAP (Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) et CAPE COD (Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids) visaient à évaluer le recours à l'hydrocortisone chez les patients atteints de la COVID-19, mais on y a mis fin après l'annonce des résultats de l'étude RECOVERY, car elles n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter les différences pertinentes des paramètres d'évaluation sous le traitement<sup>50,51</sup>.

Une méta-analyse menée par l'OMS de 7 études avec répartition aléatoire et contrôlées totalisant 1703 patients atteints de la COVID-19 grave a montré une réduction de 34% des risques de décès au jour 28 sous la corticothérapie comparativement aux soins habituels ou au placebo<sup>52</sup>.

Dans l'ensemble, les données probantes actuelles étaient le recours sélectif aux corticostéroïdes seulement dans les cas graves de la COVID-19, lorsque les patients sont gravement malades. En conséquence, l'OMS recommande de n'envisager les corticostéroïdes à action générale que pour les cas graves de la COVID-19 et en déconseille l'emploi dans les cas non graves<sup>53</sup>.

*Chloroquine et hydroxychloroquine*: La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont principalement utilisées pour le traitement de la malaria. Le profil d'innocuité de l'hydroxychloroquine est plus tolérable et celle-ci a été utilisée pour le traitement de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde en raison de ses effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs<sup>54</sup>. Les études ont montré que la chloroquine et l'hydroxychloroquine étaient dotées d'une activité *in vitro* contre le SRAS-CoV-2, l'activité de l'hydroxychloroquine était plus puissante<sup>6,55</sup>.

Le phosphate de chloroquine a vite attiré l'attention comme traitement potentiel de la COVID-19 après la publication d'une courte lettre qui laissait croire à son efficacité pour le traitement de la pneumonie liée à la COVID-19 chez plus de 100 patients de 10 hôpitaux chinois<sup>56</sup>. La revendication a entraîné l'aval du consensus d'experts pour que le phosphate de chloroquine soit utilisé pour le traitement de la pneumonie liée à la COVID-19<sup>56,57</sup>. Toutefois, aucune donnée n'appuyait la recommandation<sup>58</sup>.

Les études initiales subséquentes ont donné lieu à des résultats favorables à l'emploi de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine chez les patients atteints de la COVID-19. Dans une petite étude sans répartition aléatoire menée auprès de patients hospitalisés pour la COVID-19 en France, l'élimination virale au jour 6 a été observée chez 70% des 20 patients sous hydroxychloroquine (200 mg 3 fois par jour) comparativement à 12,5% des 14 patients du groupe témoin ( $p < 0,001$ )<sup>59</sup>. Une étude de cohorte prospective ayant comparé divers schémas posologiques d'hydroxychloroquine a laissé croire que 200 mg 3 fois par jour serait insuffisant, puisque seuls 61% des patients ont atteint le taux cible plus de 2 jours après le début du traitement<sup>60</sup>. Dans une petite étude menée auprès de 22 patients chinois hospitalisés pour la COVID-19, les patients répartis aléatoirement à la chloroquine (500 mg deux fois par jour pendant 10 jours) ont obtenu de meilleurs résultats que les patients répartis au lopinavir-ritonavir (400-100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) pour ce qui est de l'élimination du virus, de la radiographie normale et du congé de l'hôpital<sup>61</sup>.

Des rapports de cas ont également décrit le recours à l'hydroxychloroquine ou à la chloroquine, quoique les patients décrits dans ces cas recevaient aussi d'autres antiviraux ou anti-inflammatoires, ce qui complique l'établissement des contributions individuelles au rétablissement<sup>33,34</sup>.

D'un autre côté, plusieurs études d'envergure avec répartition aléatoire et contrôlées ont montré l'absence de réponse à l'hydroxychloroquine pour le

traitement de la COVID-19. Dans l'étude RECOVERY, le décès à 28 jours est survenu chez 27,0% des 1561 patients hospitalisés pour la COVID-19 ayant été répartis aléatoirement à l'hydroxychloroquine comparativement à 25,0% des 3155 patients répartis aux soins standards<sup>62</sup>. L'hydroxychloroquine était associée à un prolongement de l'hospitalisation et à la progression à la ventilation mécanique et au décès. L'étude ORCHID (Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among In-patients With Symptomatic Disease) et le groupe hydroxychloroquine de l'étude Solidarity ont donné des résultats préliminaires comparables, ce qui a poussé le National Institute of Health des États-Unis et l'OMS, respectivement à y mettre fin<sup>41,63</sup>. De plus, une étude avec répartition aléatoire menée auprès de 821 participants asymptomatiques des États-Unis et du Canada ayant eu une exposition à risque modéré à élevé à la COVID-19 n'a montré aucune réduction de l'incidence de COVID-19 chez les patients répartis à l'hydroxychloroquine prise moins de 4 jours après l'exposition en guise de prophylaxie postexposition<sup>64</sup>.

Ainsi, les données obtenues jusqu'ici n'étaient pas l'hydroxychloroquine en prophylaxie postexposition ou pour le traitement de la COVID-19.

*Tocilizumab*: Le syndrome de détresse respiratoire aigu survient chez les patients atteints de la COVID-19 grave avec syndrome d'activation des macrophages. La gravité de la COVID-19 et les décès liés au SDRA sont associés à une hausse du taux d'interleukine 6 (IL-6) induite par l'infection continue<sup>65,66</sup>. Dans ce contexte, le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6 utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, a été proposé comme traitement potentiel de la COVID-19<sup>67,68</sup>.

Une série de cas de Wuhan, en Chine, a décrit 15 patients atteints de la COVID-19 modérée à grave ayant reçu le tocilizumab à doses variées<sup>69</sup>. Cinq patients ont reçu le tocilizumab plus d'une fois et 8 ont reçu la méthylprednisolone en concomitance. Durant la période d'observation de 7 jours après le traitement, 10 patients se sont stabilisés, l'état de 2 patients s'est aggravé et 3 patients sont décédés. Sur les 4 patients gravement malades sous une dose unique de tocilizumab, 3 sont décédés, et le taux de protéine C-réactive (CRP), un marqueur de l'inflammation, chez le quatrième patient ne s'est pas normalisé. Toutefois, le taux de CRP chez les 15 patients s'est significativement abaissé après le traitement par le tocilizumab (126,9 mg/L [IC à 95%: 10,7 à 257,9 mg/L] c. 11,2 mg/L [IC à 95%: 0,02-113,7 mg/L];  $p < 0,01$ ).

L'emploi du tocilizumab a également été démontré dans plusieurs rapports de cas de patients atteints de la COVID-19 qui présentaient certaines affections médicales préexistantes. Chez un patient atteint d'un carcinome rénal à cellules claires sarcomatoïdes avec métastases, 2 doses de 8 mg/kg de tocilizumab ont été administrées après un traitement initial par le lopinavir-ritonavir après

l'apparition soudaine de dyspnée et d'une baisse de la saturation en oxygène<sup>70</sup>. Son taux de CRP et sa température corporelle se sont abaissés et sa saturation en oxygène est remontée après le traitement, et le patient s'est éventuellement rétabli complètement. Chez un autre patient atteint d'un myélome multiple, une dose unique de 8 mg/kg de tocilizumab a été administrée en raison d'infiltrats pulmonaires persistants à la radiographie et d'une élévation soutenue de l'IL-6 malgré un traitement initial par la méthylprednisolone<sup>71</sup>. Les symptômes d'oppression thoracique sont complètement disparus 3 jours après le traitement, les radiographies se sont améliorées et le taux d'IL-6 s'est graduellement abaissé dans les 2 semaines subséquentes. Dans encore un autre cas, une patiente déjà sous un schéma de 8 mg/kg de tocilizumab toutes les 5 semaines depuis 3 ans pour une sclérose systémique a reçu un diagnostic de COVID-19 après avoir présenté des symptômes légers de toux, de céphalée et de malaise<sup>72</sup>. Sa perfusion suivante de tocilizumab a été reportée et elle s'est rétablie à son domicile sans devoir subir un traitement additionnel. Les auteurs ont proposé que le tocilizumab utilisé contre sa maladie auto-immunitaire chronique ait pu la protéger contre la progression de la COVID-19 en un cas grave.

Au-delà des rapports de cas, une étude d'observation, rétrospective, de cohorte menée auprès de 544 patients italiens atteints de pneumonie grave liée à la COVID-19 a montré un risque significativement réduit de ventilation mécanique ou de décès dans le sous-groupe de 179 patients sélectionnés de façon non aléatoire et traités par le tocilizumab comparativement aux patients sous les soins standard seulement (RRI ajusté=0,61; IC à 95%:0,40 à 0,92;  $p=0,02$ )<sup>73</sup>. D'un autre côté, dans l'étude de phase III COVACTA (Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia) menée auprès de 479 patients, on n'a observé aucune différence significative du paramètre d'évaluation principal de l'état clinique au jour 28 selon une échelle ordinale à 7 points entre les patients répartis aléatoirement au tocilizumab et les patients répartis au placebo<sup>74</sup>. Par ailleurs, dans l'étude de phase III semblable EMPACTA (Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia) menée auprès de 389 patients, 12,2% des patients répartis aléatoirement au tocilizumab avaient progressé à la ventilation mécanique ou au décès au jour 28 comparativement à 19,3% des patients du groupe placebo, ce qui représente une réduction de 44% (RRI=0,56; IC à 95%:0,32 à 0,97; test de Mantel-Haenzel  $p=0,03$ )<sup>75</sup>. Au moment de rédiger ces lignes, les données complètes de ces 2 études avec répartition aléatoire n'avaient pas encore été publiées dans des revues scientifiques révisées par les pairs. Une analyse plus approfondie est nécessaire pour mieux comprendre ces résultats contradictoires.

Dans l'ensemble, les études laissent croire que le tocilizumab jouerait potentiellement un rôle dans le traitement de la COVID-19. Vu les résultats contradictoires des

2 plus vastes études avec répartition aléatoire jusqu'ici, plus d'études sont nécessaires pour clarifier l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19.

*Oseltamivir*: Peu de données probantes étayent l'emploi de l'oseltamivir pour le traitement de la COVID-19.

Dans une série de cas, 5 patients atteints à la fois de la COVID-19 et du virus de la grippe de type A ou B se sont complètement rétablis après un traitement par l'oseltamivir associé aux soins de soutien, aux antibiotiques et aux glucocorticoïdes<sup>76</sup>. De plus, un rapport de cas a décrit un patient diabétique s'étant rétabli de la COVID-19 après un traitement par l'oseltamivir, le ganciclovir et des antibiotiques<sup>77</sup>.

Aucune étude avec répartition aléatoire n'a été publiée jusqu'ici ayant évalué l'efficacité de l'oseltamivir pour le traitement de la COVID-19. Il n'est par conséquent par recommandé d'administrer systématiquement l'oseltamivir à la seule fin de traiter la COVID-19.

*Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)*: Déterminer s'il faut continuer les inhibiteurs de l'ECA ou les ARA pour traiter les affections pour lesquelles ils sont indiqués chez les patients atteints de la COVID-19 est une préoccupation importante<sup>78</sup>. Puisque le virus SRAS-CoV-2 utilise l'ECA2 comme co-récepteur pour l'entrée virale, les inhibiteurs de l'ECA ou les ARA, qui stimulent l'expression de l'ECA2, pourraient augmenter la vulnérabilité à la COVID-19<sup>79</sup>. Toutefois, une plus grande expression de l'ECA2 a paradoxalement montré avoir un effet protecteur pour réduire la gravité de l'atteinte pulmonaire aiguë et le SDRA par ses effets sur la fonction endothéliale<sup>80,81</sup>.

Une étude rétrospective menée à Wuhan, en Chine a analysé les différences des caractéristiques et des résultats cliniques chez 112 patients atteints de maladie cardiovasculaire et de la COVID-19, dont 16 étaient gravement malades<sup>82</sup>. La présence de maladie cardiovasculaire était liée à la gravité de la maladie et à la mortalité, mais on n'a observé aucune différence significative quant à l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA entre les patients gravement malades et tous les autres, ni entre les survivants et les non survivants.

Plus récemment, les données de 3 études cliniques d'envergure ont fourni plus d'information sur les effets des inhibiteurs de l'ECA et des ARA sur le risque de COVID-19, le pronostic et les résultats cliniques. Dans une vaste étude cas-témoin de population menée en Italie et ayant comparé 6272 patients atteints de la COVID-19 à 30759 témoins appariés en fonction de l'âge, du sexe et de la municipalité, les inhibiteurs de l'ECA ou ARA n'ont pas semblé influencer sur le risque de COVID-19<sup>83</sup>. Aussi, une étude menée dans les dossiers médicaux électroniques de 12594 New-Yorkais qui avaient subi le test de dépistage de la COVID-19 (test positif chez 5894) n'a relevé aucune association entre l'utilisation

d'antihypertenseurs, y compris les inhibiteurs de l'ECA et les ARA et le risque de COVID-19 ou de progression à une atteinte grave<sup>84</sup>. En outre, dans l'étude de phase IV BRACE CORONA (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and Adverse Outcomes in Patients With COVID-19) ayant réparti aléatoirement 334 patients hospitalisés pour la COVID-19 à la suspension temporaire de leur inhibiteur de l'ECA ou ARA et 325 patients à la poursuite de ces médicaments, on n'a observé aucune différence significative du paramètre d'évaluation principal du nombre de jours en vie et hors de l'hôpital à 30 jours (21,9 c. 22,9,  $p=0,09$ )<sup>85,86</sup>.

En plus de démontrer l'innocuité des inhibiteurs de l'ECA et des ARA chez les patients atteints de la COVID-19, d'autres études ont laissé croire à un bienfait additionnel potentiel en termes d'activité antivirale indirecte de modulation de la fonction immunitaire et de réponse inflammatoire. Dans une étude rétrospective menée auprès de 417 patients hospitalisés pour la COVID-19 à Shenzhen, en Chine, une proportion inférieure de patients sous inhibiteurs de l'ECA ou des ARA ont progressé vers une infection grave, et ces patients avaient tendance à avoir un taux inférieur d'IL-6, un taux significativement supérieur sur le plan statistique de lymphocytes T CD3+ et CD8+ et une charge virale de pointe inférieure selon des valeurs seuils significativement supérieures ( $p=0,03$ ) comparativement aux patients sous d'autres antihypertenseurs<sup>87</sup>. Dans une autre étude rétrospective menée auprès de 1128 patients hospitalisés pour la COVID-19 à Hubei, en Chine, dont 188 patients sous inhibiteurs de l'ECA ou ARA, ces médicaments étaient associés à un risque inférieur de mortalité (RRI ajusté=0,37; IC à 95%:0,15 à 0,89;  $p=0,03$ )<sup>88</sup>. Dans une étude menée auprès de 2263 ambulatoires et 7933 patients hospitalisés aux États-Unis, les inhibiteurs de l'ECA étaient associés à un risque inférieur d'hospitalisation (RRI=0,61; IC à 95%:0,41 à 0,93;  $p=0,02$ ) quoique ces bienfaits n'aient pas été observés chez les patients sous ARA, et aient été limités aux patients ambulatoires et non aux patients hospitalisés et aux patients du groupe souscrivant à Medicare et non à ceux souscrivant une assurance commerciale<sup>89</sup>.

Dans l'ensemble, les données disponibles à ce jour appuient la poursuite des inhibiteurs de l'ECA et des ARA chez les patients atteints de la COVID-19 qui prenaient déjà ces médicaments pour d'autres indications avant l'infection. Les données sont toutefois insuffisantes à l'heure actuelle pour appuyer leur instauration à la seule fin de traiter la COVID-19.

*Anti-inflammatoires non stéroïdiens*: Ces médicaments, en particulier l'ibuprofène, ont fait l'objet de conseils malavisés et d'un battage médiatique subéquent durant les premiers mois de la pandémie de COVID-19<sup>90,91</sup>.

Tout comme les inhibiteurs de l'ECA et les ARA, l'ibuprofène a déjà montré une activité induire la surexpression

de l'ECA2 in vitro et in vivo. De plus, des études antérieures menées après de patients atteints d'autres infections respiratoires ont montré un lien entre les AINS et des résultats cliniques défavorables<sup>92</sup>.

Il ne reste aucune donnée scientifique robuste pour étayer ou réfuter l'emploi de l'ibuprofène ou d'autres AINS chez les patients atteints de la COVID-19. Les AINS pourraient toutefois, à l'instar des autres antipyrétiques, théoriquement masquer les symptômes courants de COVID-19 comme la fièvre, ce qui pourrait favoriser la propagation de l'infection et son exposition communautaire.

*Anticoagulants*: Les thromboembolies, y compris l'embolie pulmonaire, l'AVC ischémique et l'infarctus du myocarde ont été observées chez les patients atteints de la COVID-19, probablement en raison d'un état prothrombotique causé par l'infection<sup>93-95</sup>. Pour cette raison, les scientifiques se sont penchés sur l'emploi systématique de doses prophylactiques ou thérapeutiques d'anticoagulants afin de prévenir ou de réduire ces complications chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.

Parmi les nombreuses études d'observations portant sur les anticoagulants chez les patients atteints de la COVID-19, la plus grande et la plus instructive jusqu'ici était une analyse rétrospective de 4389 patients hospitalisés pour la COVID-19 à New York, NY<sup>96</sup>. Les doses prophylactiques et thérapeutiques d'anticoagulants étaient associées à une réduction de la ventilation mécanique (RRI ajusté=0,72; IC à 95%:0,58 à 0,89;  $p=0,003$ ; et RRI ajusté=0,69; IC à 95%:0,51 à 0,94;  $p=0,02$ , respectivement) et de la mortalité à l'hôpital (RRI ajusté=0,50; IC à 95%:0,45 à 0,57;  $p<0,001$ ; et RRI ajusté=0,53; IC à 95%:0,45 à 0,62;  $p<0,001$ , respectivement) comparativement à l'absence d'anticoagulants. Dans les sous-groupes de patients ayant reçu des anticoagulants moins de 48 heures après l'admission, on a observé une tendance vers un taux inférieur de mortalité à l'hôpital sous les doses thérapeutiques comparativement aux doses prophylactiques, bien que la signification statistique n'ait pas été atteinte (RRI ajusté=0,86; IC à 95%:0,73 à 1,02;  $p=0,08$ ).

Seule 1 étude avec répartition aléatoire et contrôlée ayant évalué l'effet de l'anticoagulation sur le devenir des patients atteints de COVID-19 avait été publiée au moment de rédiger ces lignes. Dans l'étude HESACOVID (Therapeutic Versus Prophylactic Anticoagulation for Severe COVID-19), les 10 patients répartis aléatoirement à l'énoxaparine thérapeutique ont montré une augmentation statistiquement significative du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (rapport pression partielle d'oxygène artériel/fraction d'oxygène inspiré), un taux supérieur de sevrage du respirateur et un plus grand nombre de jours sans respirateur comparativement aux 10 patients répartis à l'anticoagulation prophylactique<sup>97</sup>. La très petite taille de l'échantillon était toutefois une limite importante, et l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter la différence de la mortalité.

Plusieurs études en cours avec répartition aléatoire et contrôlées de plus grande envergure visent à clarifier le rôle des anticoagulants dans la prise en charge des patients hospitalisés pour la COVID-19. Parmi les plus grandes, l'étude ATTACC (Antithrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19) entend inscrire 3000 participants, alors que l'étude ACTIV-4 (Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines: Antithrombotics) entend inscrire 2000 participants; les deux études répartissent aléatoirement les patients à l'héparine thérapeutique et aux soins habituels, lesquels incluent l'anticoagulation prophylactique<sup>98,99</sup>. Un volet ambulatoire de l'étude ACTIV-4 se penchera également sur l'effet de l'acide acétylsalicylique ou de l'apixaban chez les patients atteints de COVID-19 qui ne doivent pas être hospitalisés.

Comme on l'a montré, les prétendus bienfaits de l'anticoagulation chez les patients atteints de la COVID-19 s'appuient grandement jusqu'ici sur des données d'observation. Reste à savoir si des résultats semblables peuvent être reproduits dans des études avec répartition aléatoire et contrôlées. D'autres études devront également déterminer l'anticoagulant et son schéma posologique optimal pour réduire le risque de complications thrombotiques sans augmenter substantiellement le risque de saignement.

### Conclusion

En l'absence de traitement précis efficace contre la COVID-19, les cliniciens utilisent des médicaments qui étaient utilisés pour d'autres indications dans le but d'augmenter la gestion habituelle des soins de soutien chez ces patients. Nous avons examiné les médicaments les plus souvent utilisés pour le traitement de la COVID-19. Les données actuelles appuient l'emploi sélectif du remdesivir et des corticostéroïdes dans les cas graves, alors que le rôle des autres médicaments n'est pas complètement élucidé, surtout dans les cas légers à modérés qui pourraient guérir sans intervention. Des études avec répartition aléatoire de grande envergure sont nécessaires pour clarifier le rôle de ces médicaments avant qu'ils ne soient utilisés systématiquement à grande échelle. 🌿

**M. Ng** est étudiant en médecine à la faculté de médecine de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver. La **D<sup>re</sup> Leblanc** est professeure adjointe à la faculté de pharmacie Leslie Dan de l'Université de Toronto en Ontario. Le **D<sup>r</sup> Yeung** est professeur clinique adjoint à la faculté de médecine de l'Université de la Colombie-Britannique. La **D<sup>re</sup> Tsang** est directrice de l'échocardiographie à l'Hôpital Vancouver General Hospital et UBC Hospital, et elle est professeure de médecine à la division de cardiologie et directrice associée de recherche au département de médecine de l'Université de la Colombie-Britannique.

#### Collaborateurs

Tous les auteurs ont contribué à la revue et à l'interprétation de la littérature, ainsi qu'à la préparation du manuscrit aux fins de soumission.

#### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

#### Correspondance

**D<sup>r</sup> Teresa S.M. Tsang**; courriel: [ttsang@ubc.ca](mailto:ttsang@ubc.ca)

#### Références

- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering. Baltimore, MD: Johns Hopkins University of Medicine; 2021. Accessible à : <https://coronavirus.jhu.edu/map>. Réf. du 19 févr. 2021.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26(4):450-2.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-92.e6. Publ. en ligne du 9 mars 2020.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433. Publ. en ligne du 26 févr. 2020.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB et coll. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9(396):eaal3653.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et coll. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71. Publ. en ligne du 4 févr. 2020.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et coll. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929-36. Publ. en ligne du 31 janv. 2020.
- Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM et coll. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020;26(6):861-8. Publ. en ligne du 23 avr. 2020.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et coll. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020;382(21):2012-22. Publ. en ligne du 30 mars 2020.
- Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19-positive patient. *Pharmacotherapy* 2020;40(6):592-8. Publ. en ligne du 20 mai 2020.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et coll. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36.
- Gilead Sciences, Inc. Gilead announces results from phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc; 2020. Accessible à : <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>. Réf. du 30 avr. 2020.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et coll. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(19):1827-37. Publ. en ligne du 27 mai 2020.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et coll. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26.
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A et coll. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-57.
- Santé Canada. Autorisation avec conditions de l'utilisation au Canada du remdesivir pour le traitement de patients ayant de graves symptômes de COVID-19. Ottawa, ON: Gouvernement du Canada; 2020. Accessible à : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2020/73621a-fra.pdf>. Réf. du 24 sept. 2020.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020;92(6):556-63. Publ. en ligne du 12 mars 2020.
- Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K et coll. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis* 2020;95:183-91. Publ. en ligne du 12 mars 2020.
- Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y et coll. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92(7):797-806. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> avril 2020.
- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H et coll. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect* 2020;81(1):e1-5. Publ. en ligne du 11 mars 2020.
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y et coll. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(6):3390-6.
- Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ et coll. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020;35(6):e79. Publ. en ligne du 14 févr. 2020.
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends* 2020;14(1):64-8. Publ. en ligne du 9 févr. 2020.
- Sun Q, Xu X, Xie J, Li J, Huang X. Evolution of computed tomography manifestations in five patients who recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21(5):614-9. Publ. en ligne du 13 mars 2020.
- Wei J, Xu H, Xiong J, Shen Q, Fan B, Ye C et coll. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: serial computed tomography findings. *Korean J Radiol* 2020;21(4):501-4. Publ. en ligne du 26 févr. 2020.
- Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J et coll. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* 2020;69(6):1143-4. Publ. en ligne du 5 mars 2020.
- Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G et coll. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020;92(5):461-3. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> mars 2020.

28. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care* 2020;24(1):56.
29. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X et coll. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res* 2020;69(6):599-606. Publ. en ligne du 29 mars 2020.
30. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L et coll. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in a hemodialysis patient. A case report. *Kidney Med* 2020;2(3):354-8.
31. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL et coll. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606. Errata dans: *BMJ* 2020;368:m792.
32. Zhang H, Xie C, Huang Y. The treatment and outcome of a lung cancer patient infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):e63-4. Publ. en ligne du 6 mars 2020.
33. Asadollahi-Amin A, Hasibi M, Ghadimi F, Rezaei H, SeyedAlinaghi S. Lung involvement found on chest CT scan in a pre-symptomatic person with SARS-CoV-2 infection: a case report. *Trop Med Infect Dis* 2020;5(2):56.
34. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D et coll. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):819-24.
35. Liu B, Wang Y, Zhao Y, Shi H, Zeng F, Chen Z. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant* 2020;20(7):1891-5. Publ. en ligne du 19 avr. 2020.
36. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et coll. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99.
37. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19—the search for effective therapy. *N Engl J Med* 2020;382(19):1851-2. Publ. en ligne du 18 mars 2020.
38. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et coll. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020;323(15):1488-94.
39. Griffin S. Covid-19: lopinavir-ritonavir does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *BMJ* 2020;370:m2650.
40. RECOVERY trial chief investigators. *No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY*. Oxford, Engl: Nuffield Department of Population Health; 2020. Accessible à: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. Réf. du 20 sept. 2020.
41. L'OMS met un terme à l'étude de l'hydroxychloroquine et du lopinavir/ritonavir comme traitements potentiels de la COVID-19. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé; 2020. Accessible à: <https://www.who.int/fr/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. Réf. du 20 sept. 2020.
42. Inserm Salle de presse. *Discovery : arrêt des inclusions dans deux groupes de traitement*. Paris, Fr: Inserm; 2020. Accessible à: <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/>. Réf. du 20 sept. 2020.
43. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5. Publ. en ligne du 7 févr. 2020.
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et coll. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. Publ. en ligne du 24 janv. 2020.
45. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP et coll. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1025-31.
46. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N et coll. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust* 2020;212(9):416-20. Publ. en ligne du 8 avr. 2020.
47. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et coll. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-43.
48. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17. Publ. en ligne avant l'impression.
49. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC et coll. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16.
50. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A et coll. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1317-29.
51. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J et coll. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-306.
52. WHO Rapid Evidence Appraisal for Covid-19 Therapies Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41.
53. L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé; 2020. Accessible à: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>. Réf. du 21 sept. 2020.
54. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(7):1667-70.
55. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et coll. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71(15):732-9.
56. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-3. Publ. en ligne du 19 févr. 2020.
57. Multicenter Collaboration Group of the Department of Science and Technology of Guangdong Province, Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [article in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):185-8.
58. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antivir Res* 2020;177:104762. Publ. en ligne du 5 mars 2020.
59. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et coll. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949. Publ. en ligne du 20 mars 2020.
60. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, Diconne É, Louf-Durier A, Lachand R et coll. Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2227-9. Publ. en ligne du 7 avr. 2020.
61. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J et coll. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Bio* 2020;12(4):322-5.
62. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR et coll. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2030-40.
63. National Institutes of Health. *NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine. Study shows treatment does no harm, but provides no benefit* [press release]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020. Accessible à: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>. Réf. du 21 sept. 2020.
64. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC et coll. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(6):517-25. Publ. en ligne du 3 juin 2020.
65. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020;19(6):102537. Publ. en ligne du 3 avr. 2020.
66. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J et coll. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med* 2020;12(7):e12421. Publ. en ligne du 5 juin 2020.
67. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18(1):164.
68. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105954. Publ. en ligne du 29 mars 2020.
69. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;92(7):814-8. Publ. en ligne du 15 avr. 2020.
70. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F et coll. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol* 2020;31(7):961-4. Publ. en ligne du 2 avr. 2020.
71. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z et coll. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv* 2020;4(7):1307-10.
72. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO et coll. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSC-ILD. *Ann Rheum Dis* 2020;79(5):668-9.
73. Guaraldi G, Meschiarri M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M et coll. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e474-84. Publ. en ligne du 24 juin 2020.
74. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagan S et coll. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020 Sep 12. Publ. en ligne avant l'impression.
75. Roche Group Media Relations. *Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalized patients with COVID-19 associated pneumonia* [press release]. Basel, Switz: The Roche Group; 2020. Accessible à: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>. Réf. du 22 sept. 2020.
76. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coincided with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92(9):1549-55. Publ. en ligne du 30 mars 2020.
77. Han X, Fan Y, Wan YL, Shi H. A diabetic patient with 2019-nCoV (COVID-19) infection who recovered and was discharged from hospital. *J Thorac Imag* 2020;35(3):W94-5.
78. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA* 2020;323(18):1769-70.
79. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020;38(5):781-2.
80. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Develop Res* 2020;81(5):537-40. Publ. en ligne du 4 mars 2020.
81. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio* 2020;11(2):e00398-20.
82. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY et coll. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV [article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020;48(6):450-5.
83. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2431-40. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> mai 2020.

84. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et coll. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2441-8. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> mai 2020.
85. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et coll. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—the BRACE CORONA trial. *Am Heart J* 2020;226:49-59. Publ. en ligne du 13 mai 2020.
86. American College of Cardiology. *BRACE CORONA: does temporarily suspending RAAS inhibitors show clinical benefit in hospitalized COVID-19 patients?* Washington, DC: American College of Cardiology; 2020. Accessible à : <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/tues-8am-brace-corona-continuing-suspending-ace-inhibitors-arbs-esc-2020>. Réf. du 22 sept. 2020.
87. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et coll. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):757-60.
88. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J et coll. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126(12):1671-81.
89. Khera R, Clark C, Lu Y, Guo Y, Ren S, Truax B et coll. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with the risk of hospitalization and death in hypertensive patients with coronavirus disease-19. *medRxiv* 2020;2020.05.17.20104943. Publ. en ligne avant l'impression.
90. FitzGerald GA. Misguided drug advice for COVID-19. *Science* 2020;367(6485):1434. Publ. en ligne du 20 mars 2020.
91. Sodhi M, Etminan M. Safety of ibuprofen in patients with COVID-19: causal or confounded? *Chest* 2020;158(1):55-6. Publ. en ligne du 31 mars 2020.
92. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ* 2020;368:m1185.
93. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M et coll. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1743-6. Publ. en ligne du 27 mai 2020.
94. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et coll. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1089-98. Publ. en ligne du 4 mai 2020.
95. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM et coll. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7. Publ. en ligne du 10 avr. 2020.
96. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E et coll. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(16):1815-26. Publ. en ligne du 26 août 2020.
97. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A et coll. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res* 2020;196:359-66. Publ. en ligne du 21 sept. 2020.
98. National Institutes of Health. *Antithrombotic therapy to ameliorate complications of COVID-19 (ATTACC)*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020. Accessible à : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372589>. Réf. du 5 oct. 2020.
99. National Institutes of Health. *NIH ACTIV initiative launches adaptive clinical trials of blood-clotting treatments for COVID-19*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2020. Accessible à : <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-initiative-launches-adaptive-clinical-trials-blood-clotting-treatments-covid-19>. Réf. du 5 oct. 2020.

---

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, rendez-vous sur à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.  
*Can Fam Physician* 2021;67:e69-78. DOI: 10.46747/cfp.6703e69

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the **March 2021** issue on **page 171**.